

REC'D 24 APR 1995

WIPO PCT



PRIORITY DOCUMENT

84718377

Bescheinigung

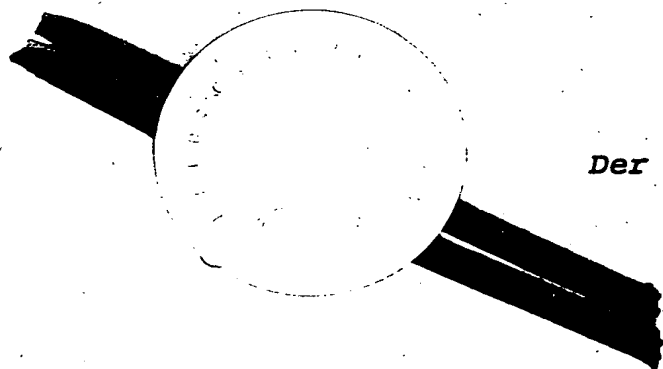
Die BASF Aktiengesellschaft in 67056 Ludwigshafen hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von Carbonsäurederivaten als Arzneimittel"

am 31. März 1994 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Symbole A 61 K 31/505 und A 61 K 31/53 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.



München, den 6. März 1995

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

Röske

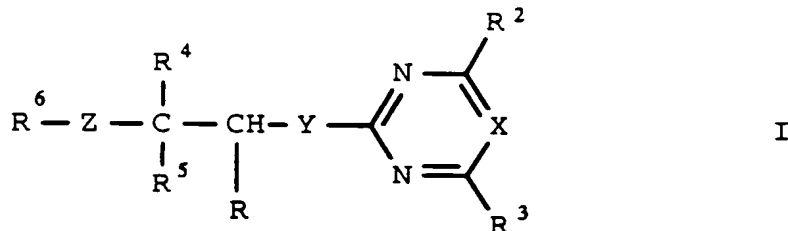
Aktenzeichen: P 44 11 225.4

Patentanspruch

Verwendung von Carbonsäurederivaten der Formel I

5

10



in der R eine Formylgruppe, eine Gruppe CO₂H oder einen zu COOH
15 hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten
folgende Bedeutung haben:

- 20 R² Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;
- X Stickstoff oder CR¹⁴, wobei R¹⁴ Wasserstoff bedeutet oder
zusammen mit R³ eine 3- bis 4-gliedrige Alkylen- oder
Alkenylenkette bildet, in der jeweils eine Methylengruppe
durch Sauerstoff ersetzt ist;
- 25 R³ Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder R³ ist mit R¹⁴ wie
oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;
- 30 R⁴ eine C₁-C₁₀-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome
und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkoxy,
C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₁-C₈-Alkoxy-
carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die
Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder
35 einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl,
C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder
C₁-C₄-Alkylthio;

40

2

- 5 eine C₁-C₁₀-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein fünf-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoff-atome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio und/oder Phenyl;
- 10 eine C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenylgruppe, die ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₈-Alkyl-carbonyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenyl-carbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 20 eine C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, welche je-weils ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgen-den Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 25 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- 30
- 35
- 40 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;
- 45 R⁴ und R⁵ bilden zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen Ring, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und einen bis drei der folgenden

3

Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, Halogen, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

- 5 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxyalkyl, C₁-C₄-Alkylthioalkyl, Phenyl oder R⁵ ist mit R⁴ wie oben angegeben zu einem 3- bis 8-gliedrigen Ring verknüpft;
- 10 R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl, ein- oder
- 15 mehrfach, z.B. ein bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;
- 20 Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;
- 25 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl,
- 30 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder
- 35 C₁-C₄-Alkylthio;
- Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;
- Z Schwefel oder Sauerstoff;
- 40 zur Herstellung von Arzneimitteln.

Verwendung von Carbonsäurederivaten als Arzneimittel

Beschreibung

5

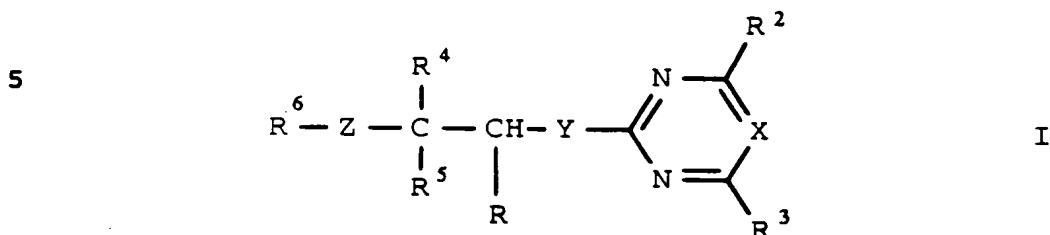
Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Carbonsäurederivate als Arzneimittel.

- Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vaso-
konstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).
- 20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer
25 Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).
- 30 Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.
- 35 Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Carbonsäurederivate gute Hemmstoffe für Endothelinrezeptoren sind.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Carbonsäurederivaten mit der im folgenden beschriebenen Formel I zur Herstellung
40 von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Hemmstoffen für Endothelinrezeptoren.

2

Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I



10

in der R eine Formylgruppe, eine Gruppe CO₂H oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

15 R² Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio;

X Stickstoff oder CR¹⁴, wobei R¹⁴ Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R³ eine 3- bis 4-gliedrige Alkylen- oder
20 Alkenylenkette bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff ersetzt ist;

R³ Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio oder R³ ist mit R¹⁴ wie
25 oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R⁴ eine C₁-C₁₀-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₁-C₈-Alkoxy-
30 carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

35

eine C₁-C₁₀-Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein fünf-
gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoff-
atome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein
40 bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio und/oder Phenyl;

45

eine C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenylgruppe, die ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₈-Alkyl-

3

- carbonyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenyl-carbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- eine C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, welche jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;
- R⁴ und R⁵ bilden zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen Ring, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und einen bis drei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, Halogen, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
- R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxyalkyl, C₁-C₄-Alkylthioalkyl, Phenyl oder R⁵ ist mit R⁴ wie oben angegeben zu einem 3- bis 8-gliedrigen Ring verknüpft;
- R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio,

4

C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxy carbonyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl, ein- oder mehrfach, z.B. ein bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

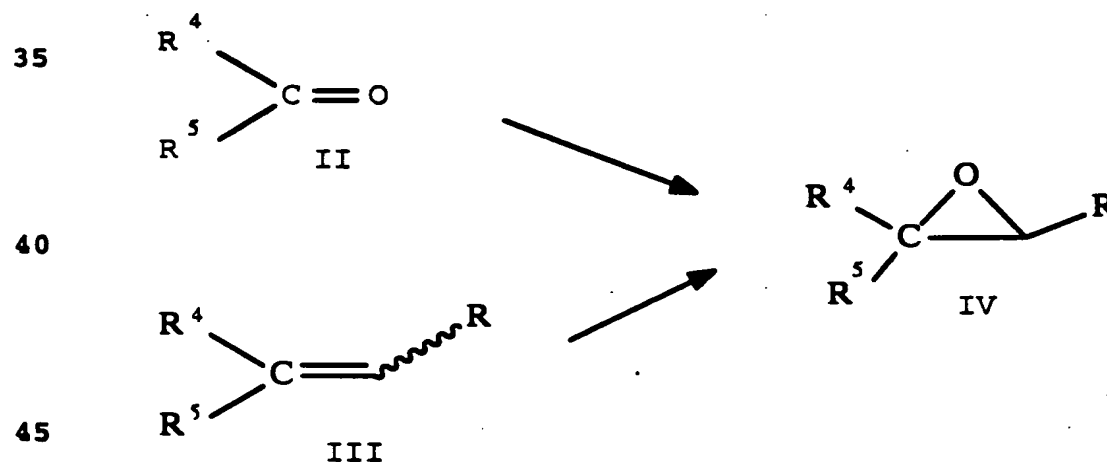
Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

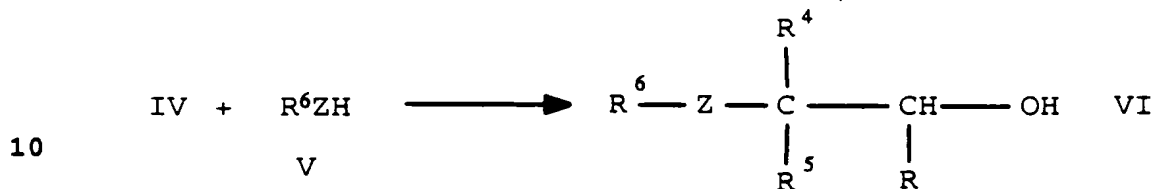
Z Schwefel oder Sauerstoff;

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen geht aus von den Epoxiden IV, die man in allgemein bekannter Weise, z.B. wie in J. March, Advanced Organic Chemistry, 2nd ed., 1983, S. 862 und S. 750 beschrieben, aus den Aldehyden bzw. Ketonen II oder den Olefinen III erhält:



5

Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI können hergestellt werden, indem man die Epoxide der allgemeinen Formel IV (z.B. mit $R = ROOR^{10}$) mit Alkoholen oder Thiolen der allgemeinen Formel V, in der R^6 und Z die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, zur 5 Reaktion bringt.



Dazu werden Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit einem Überschuß der Verbindungen der Formel V, z.B. 1,2-7, bevorzugt 15 2-5 Moläquivalenten, auf eine Temperatur von 50 - 200°C, bevorzugt 80 - 150°C, erhitzt.

Die Reaktion kann auch in Gegenwart eines Verdünnungsmittels erfolgen. Zu diesem Zweck können sämtliche gegenüber den ver- 20 wendeten Reagenzien inerte Lösungsmittel verwendet werden.

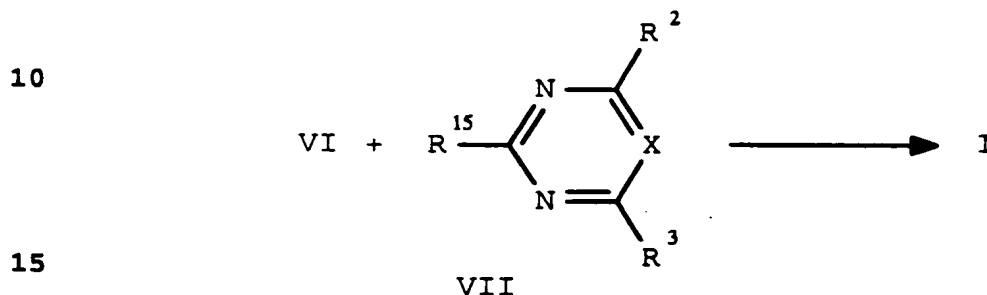
Beispiele für solche Lösungsmittel beziehungsweise Verdünnungs- mittel sind Wasser, aliphatische, alicyclische und aromatische Kohlenwasserstoffe, die jeweils gegebenenfalls chloriert sein 25 können, wie zum Beispiel Hexan, Cyclohexan, Petrolether, Ligroin, Benzol, Toluol, Xylol, Methylenchlorid, Chloroform, Kohlenstoff- tetrachlorid, Ethylenchlorid und Trichlorethylen, Ether, wie zum Beispiel Diisopropylether, Dibutylether, Propylenoxid, Dioxan und Tetrahydrofuran, Ketone, wie zum Beispiel Aceton, Methylethyl- 30 keton, Methylisopropylketon und Methylisobutylketon, Nitrile, wie zum Beispiel Acetonitril und Propionitril, Alkohole, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol und Ethylenglycol, Ester, wie zum Beispiel Ethylacetat und Amylacetat, Säureamide, wie zum Beispiel Dimethylformamid und Dimethylacetamid, Sulfoxide 35 und Sulfone, wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid und Sulfolan, und Basen, wie zum Beispiel Pyridin.

Die Reaktion wird dabei bevorzugt in einem Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungs- 40 mittelgemisches durchgeführt.

Die Gegenwart eines Reaktionskatalysators kann von Vorteil sein. Als Katalysatoren kommen dabei starke organische und anorganische Säuren sowie Lewissäuren in Frage. Beispiele hierfür sind unter 45 anderem Schwefelsäure, Salzsäure, Trifluoressigsäure, Bortri- fluorid-Etherat und Titan(IV)-Alkoholate.

6

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Sauerstoff bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man die Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VI, in denen die Substituenten die angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



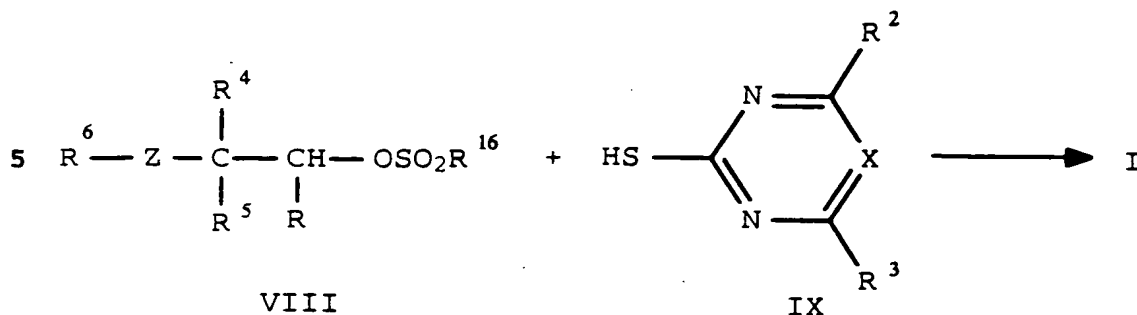
in der R¹⁵ Halogen oder R¹⁶-SO₂- bedeutet, wobei R¹⁶ C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl oder Phenyl sein kann, zur Reaktion bringt.

20 Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. einer Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes VI bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

25 Als Base kann ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid oder Calciumhydrid, ein Carbonat wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, 30 eine metallorganische Verbindung wie Butyllithium oder ein Alkaliamid wie Lithiumdiisopropylamid dienen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen Y Schwefel bedeutet und die restlichen Substituenten die unter der allgemeinen Formel

35 I angegebene Bedeutung haben, können beispielsweise derart hergestellt werden, daß man Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel VIII, die in bekannter Weise aus Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhältlich sind und in denen die Substituenten die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel IX, in der R², R³ und X die unter der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, zur Reaktion bringt.



10

Die Reaktion findet bevorzugt in einem der oben genannten inerten Verdünnungsmittel unter Zusatz einer geeigneten Base, d.h. eine Base, die eine Deprotonierung des Zwischenproduktes IX bewirkt, in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels statt.

Als Base können neben den oben genannten auch organische Basen wie tertiäre Amine, z.B. Triethylamin, Pyridin, Imidazol oder Diazabicycloundecan dienen.

Verbindungen der Formel I können auch dadurch hergestellt werden, daß man von den entsprechenden Carbonsäuren, d. h. Verbindungen der Formel I, in denen R¹ Hydroxyl bedeutet, ausgeht und diese zunächst auf übliche Weise in eine aktivierte Form wie ein Halogenid, ein Anhydrid oder Imidazolid überführt und dieses dann mit einer entsprechenden Hydroxylverbindung HOR¹⁰ umsetzt. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und erfordert oft die Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen. Diese beiden Schritte lassen sich beispielsweise auch dadurch vereinfachen, daß man die Carbonsäure in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels wie eines Carbodiimids auf die Hydroxylverbindung einwirken läßt.

Außerdem können Verbindungen der Formel I auch dadurch hergestellt werden, daß man von den Salzen der entsprechenden Carbonsäuren ausgeht, d. h. von Verbindungen der Formel I, in denen R für eine Gruppe COR¹ und R¹ für OM stehen, wobei M ein Alkalimetallkation oder das Äquivalent eines Erdalkalimetallkations sein kann. Diese Salze lassen sich mit vielen Verbindungen der Formel R¹-A zur Reaktion bringen, wobei A eine übliche nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet, beispielsweise Halogen wie Chlor, Brom, Iod oder gegebenenfalls durch Halogen, Alkyl oder Halogenalkyl substituiertes Aryl- oder Alkylsulfonyl wie z.B. Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl oder eine andere äquivalente Abgangsgruppe. Verbindungen der Formel R¹-A mit einem reaktionsfähigen Substituenten A sind bekannt oder mit dem allgemeinen Fachwissen leicht

8

zu erhalten. Diese Umsetzung läßt sich in den üblichen Lösungsmitteln durchführen und wird vorteilhaft unter Zugabe einer Base, wobei die oben genannten in Betracht kommen, vorgenommen.

- 5 Der Rest R in Formel I ist breit variabel. Beispielsweise steht R für eine Gruppe



10

in der R¹ die folgende Bedeutung hat:

- a) Wasserstoff;
- 15 b) eine Succinylimidoxygruppe;
- c) ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat wie Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl, welcher ein bis zwei Halogenatome, insbesondere Fluor und Chlor und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann:
- 20 C₁-C₄-Alkyl wie Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-propyl, 1-Butyl, 2-Butyl;
- 25 C₁-C₄-Halogenalkyl, insbesondere C₁-C₂-Halogenalkyl wie beispielsweise Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Chlordifluormethyl, Dichlorfluormethyl, Trichlormethyl, 1-Fluorethyl, 2-Fluorethyl, 2,2-Difluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Chlor-2,2-difluorethyl, 2,2-Dichlor-2-fluorethyl, 2,2,2-Trichlorethyl und Pentafluorethyl;
- 30 C₁-C₄-Halogenalkoxy, insbesondere C₁-C₂-Halogenalkoxy wie Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Chlordifluormethoxy, 1-Fluorethoxy, 2-Fluorethoxy, 2,2-Difluorethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy und Pentafluorethoxy, insbesondere Trifluormethoxy;
- 35 C₁-C₄-Alkoxy wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, 1-Methylethoxy, Butoxy, 1-Methylpropoxy, 2-Methylpropoxy, 1,1-Dimethylethoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy, 1-Methylethoxy;
- 40
- 45

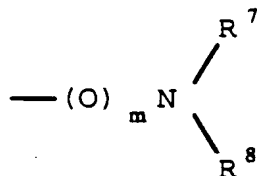
9

C₁-C₄-Alkylthio wie Methylthio, Ethylthio, Propylthio, 1-Methylethylthio, Butylthio, 1-Methylpropylthio, 2-Methylpropylthio, 1,1-Dimethylethylthio, insbesondere Methylthio und Ethylthio;

5

d) R¹ ferner ein Rest

10



in dem m für 0 oder 1 steht und R⁷ und R⁸, die gleich oder unterschiedlich sein können, die folgende Bedeutung haben:

15

Wasserstoff

C₁-C₈-Alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl wie oben genannt;

20

C₃-C₆-Alkenyl wie 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl, 2-Methyl-2-propenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl,

25

1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl,

30

1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl,

35

2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Tri-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl und 1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, insbesondere 2-Propenyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl und 3-Methyl-2-pentenyl;

40

C₃-C₆-Alkynyl wie 2-Propinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 1-Methyl-2-propinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 1-Methyl-3-butinyl, 2-Methyl-3-butinyl, 1-Methyl-2-butinyl, 1,1-Dimethyl-2-propinyl, 1-Ethyl-2-propinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl, 5-Hexinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-2-pentinyl, 1-Methyl-3-pentinyl,

45

10

- 1-Methyl-4-pentynyl, 2-Methyl-3-pentynyl,
2-Methyl-4-pentynyl, 3-Methyl-4-pentynyl,
4-Methyl-2-pentynyl, 1,1-Dimethyl-2-butynyl,
1,1-Dimethyl-3-butynyl, 1,2-Dimethyl-3-butynyl,
5 2,2-Dimethyl-3-butynyl, 1-Ethyl-2-butynyl, 1-Ethyl-3-butynyl,
2-Ethyl-3-butynyl und 1-Ethyl-1-methyl-2-propynyl, vorzugs-
weise 2-Propynyl, 2-Butynyl, 1-Methyl-2-propynyl und
1-Methyl-2-butynyl, insbesondere 2-Propynyl
- 10 C₃-C₈-Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl und Cycloheptyl, Cyclooctyl, wobei diese Alkyl-,
Cycloalkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen jeweils ein bis fünf
Halogenatome, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder ein bis
zwei der folgenden Gruppen tragen können:
- 15 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy
wie vorstehend genannt, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkenylthio,
C₃-C₆-Alkinyloxy, C₃-C₆-Alkynylthio, wobei die in diesen
Resten vorliegenden Alkenyl- und Alkynylbestandteile vorzugs-
20 weise den oben genannten Bedeutungen entsprechen;
- C₁-C₄-Alkylcarbonyl wie insbesondere Methylcarbonyl, Ethyl-
carbonyl, Propylcarbonyl, 1-Methylethylcarbonyl, Butyl-
carbonyl, 1-Methylpropylcarbonyl, 2-Methylpropylcarbonyl,
25 1,1-Dimethylethylcarbonyl;
- C₁-C₄-Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,
Propyloxycarbonyl, 1-Methylethoxycarbonyl, Butyloxycarbonyl,
1-Methylpropyloxycarbonyl, 2-Methylpropyloxycarbonyl,
30 1,1-Dimethylethoxycarbonyl;
- C₃-C₆-Alkenylcarbonyl, C₃-C₆-Alkynylcarbonyl, C₃-C₆-Alkenyloxy-
carbonyl und C₃-C₆-Alkinyloxycarbonyl, wobei die Alkenyl- bzw.
Alkynylreste vorzugsweise, wie voranstehend im einzelnen auf-
35 geführt, definiert sind;
- Phenyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach, z.B. ein-
bis dreifach substituiert durch Halogen, Nitro, Cyano,
C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogen-
40 alkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio wie beispielsweise 2-Fluorphenyl,
3-Chlorphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Methylphenyl, 3-Nitrophenyl,
4-Cyanophenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Methoxyphenyl,
4-Trifluorethoxyphenyl, 2-Methylthiophenyl, 2,4-Dichlor-
phenyl, 2-Methoxy-3-methylphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl,
45 2-Nitro-5-cyanophenyl, 2,6-Difluorphenyl;

11

Di-C₁-C₄-Alkylamino wie insbesondere Dimethylamino, Dipropylamino, N-Propyl-N-methylamino, N-Propyl-N-ethylamino, Diisopropylamino, N-Isopropyl-N-methylamino, N-Isopropyl-N-ethylamino, N-Isopropyl-N-propylamino;

5

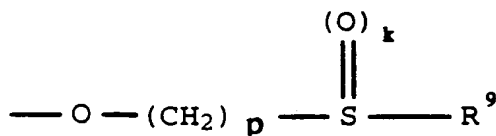
R⁷ und R⁸ ferner Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. ein bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

10

oder R⁷ und R⁸ bilden gemeinsam eine zu einem Ring geschlossene, optionell substituierte, z.B. durch C₁-C₄-Alkyl substituierte C₄-C₇-Alkylenkette, die ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann wie -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-S-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-, -NH-(CH₂)₃-, -CH₂-NH-(CH₂)₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH=CH-(CH₂)₃-;

15

20 e) R¹ ferner eine Gruppe



25

in der k die Werte 0, 1 und 2, p die Werte 1, 2, 3 und 4 annehmen und R⁹ für

30

C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl steht, wie insbesondere oben genannt.

f) R¹ ferner ein Rest OR¹⁰, worin R¹⁰ bedeutet:

35

Wasserstoff, das Kation eines Alkalimetalls wie Lithium, Natrium, Kalium oder das Kation eines Erdalkalimetalls wie Calcium, Magnesium und Barium oder ein umweltverträgliches organisches Ammoniumion wie tertiäres C₁-C₄-Alkylammonium oder das Ammoniumion;

40

C₃-C₈-Cycloalkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis drei C₁-C₄-Alkylgruppen tragen kann;

45

C₁-C₈-Alkyl wie insbesonder Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1,1-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl,

12

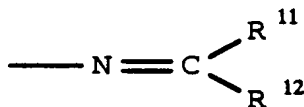
- 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl,
3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,2-Dimethylbutyl,
1,3-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 1,1-Dimethylbutyl,
2,2-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl,
5 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl,
1-Ethyl-2-methylpropyl, welches ein bis fünf Halogenatome,
insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden
Reste tragen kann:
- 10 C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₄-Alkylcarbonyl,
C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder
Phenylcarbonyl, wobei die aromatischen Reste ihrerseits
jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der
folgenden Reste tragen können: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl,
15 C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder
C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;
- eine C₁-C₈-Alkylgruppe wie vorstehend genannt, welche ein bis
fünf Halogenatome, insbesondere Fluor und/oder Chlor tragen
20 kann und einen der folgenden Reste trägt: ein 5-gliedriger
Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, oder
ein 5-gliedriger Heteroaromat enthaltend ein Stickstoffatom
und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, welcher ein bis vier
Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen
25 kann:
- Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy,
Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Ins-
besondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl,
30 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl,
3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl,
4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl,
1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-tri-
azol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl,
35 3-Isopropylisoxazol-5-yl, 3-Methylisoxazol-5-yl, Oxazol-2-yl,
Thiazol-2-yl, Imidazol-2-yl, 3-Ethylisoxazol-5-yl, 3-Phenyl-
isoxazol-5-yl, 3-tert.-Butylisoxazol-5-yl;
- eine C₂-C₆-Alkylgruppe, welche in der 2-Position einen der
folgenden Reste trägt: C₁-C₄-Alkoxyimino, C₃-C₆-Alkinyloxy-
40 imino, C₃-C₆-Halogenalkenyloxyimino oder Benzyloxyimino;
- eine C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, wobei diese
Gruppen ihrerseits ein bis fünf Halogenatome tragen können;
45

13

R¹⁰ ferner ein Phenylrest, welcher ein bis fünf Halogenatome und/oder ein bis drei der folgenden Reste tragen kann: Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere oben genannt;

ein über ein Stickstoffatom verknüpfter 5-gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome, welcher ein bis zwei Halogenatome und/oder ein bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Phenyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio. Insbesondere seien genannt: 1-Pyrazolyl, 3-Methyl-1-pyrazolyl, 4-Methyl-1-pyrazolyl, 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl, 3-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Phenyl-1-pyrazolyl, 4-Chlor-1-pyrazolyl, 4-Brom-1-pyrazolyl, 1-Imidazolyl, 1-Benzimidazolyl, 1,2,4-Triazol-1-yl, 3-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 5-Methyl-1,2,4-triazol-1-yl, 1-Benztriazolyl, 3,4-Dichlorimidazol-1-yl;

R¹⁰ ferner ein Gruppe



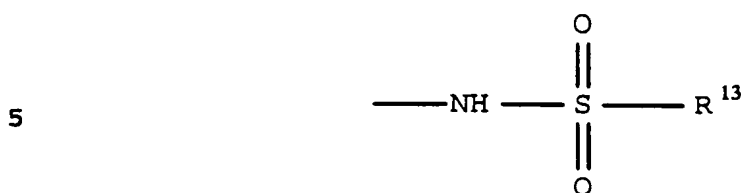
worin R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, bedeuten:

C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio und/oder einen gegebenenfalls substituierten Phenylrest, wie insbesondere vorstehend genannt, tragen können;

Phenyl, das durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio, wobei diese Reste insbesondere den oben genannten entsprechen;

oder R¹¹ und R¹² bilden gemeinsam eine C₃-C₁₂-Alkylenkette, welche ein bis drei C₁-C₄-Alkylgruppen tragen und ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff enthalten kann, wie insbesondere bei R⁷ und R⁸ genannt.

14

g) R¹ ferner ein Restworin R¹³ bedeutet:

10 C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere vorstehend genannt, wobei diese Reste einen C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio- und/oder einen Phenylrest wie oben genannt tragen können;

15 Phenyl, gegebenenfalls substituiert, insbesondere wie vorstehend genannt.

Im Hinblick auf die biologische Wirkung sind Carbonsäurederivate der allgemeinen Formel I bevorzugt, in denen die Substituenten
20 folgende Bedeutung haben:

R² die bei R¹ im einzelnen genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Halogenalkoxy-, C₁-C₄-Alkylthio-
gruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl,
25 Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, besonders bevorzugt Methoxy;

X Stickstoff oder CR¹⁴, worin

30 R¹⁴ Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R³ eine 4- bis 5-gliedrige Alkylen- oder Alkenylenkette bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff ersetzt ist wie -CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-O-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -CH=CH-CH₂O-, insbesondere Wasserstoff und -CH₂-CH₂-O-;

35 R³ die bei R¹ genannten C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Halogenalkyl-, C₁-C₄-Alkoxy-, C₁-C₄-Halogenalkoxy-, C₁-C₄-Alkylthiogruppen und Halogenatome, insbesondere Chlor, Methyl, Methoxy, Ethoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy oder mit R¹⁴ wie oben genannt
40 zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft ist, besonders bevorzugt steht R³ für Methoxy;

R⁴ C₁-C₁₀-Alkyl wie bei R¹ im einzelnen genannt, welches ein bis fünf Halogenatome wie Fluor, Chlor, Brom, Jod, insbesondere
45 Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: Alkoxy, Alkylthio, Cyano, Alkylcarbonyl, Alkoxy-

15

carbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen bei R¹ genannt;

- 5 C₁-C₁₀-Alkyl wie vorstehend genannt, welches ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend genannt, insbesondere Fluor und Chlor, tragen kann und einen ggf. substituierten 5-gliedrigen Heteroaromaten, wie voranstehend für R¹ genannt, trägt;
- 10 C₃-C₁₂-Cycloalkyl, insbesondere C₃-C₇-Cycloalkyl oder C₃-C₁₂-Cycloalkenyl, insbesondere C₄-C₇-Cycloalkenyl, wobei im gesättigten oder ungesättigten Ring eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ersetzt sein kann, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrothiopyranyl, Cyclopropenyl, Dihydrofuranyl, Dihydrothienyl, Dihydropyranyl, Dihydrothiopyranyl, wobei die Cycloalkyl- bzw. Cycloalkenylreste substituiert sein können durch ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend genannt, insbesondere Fluor oder Chlor und/oder einen der
- 20 folgende Reste: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;
- 25 C₃-C₆-Alkenyl oder C₃-C₆-Alkynyl wie bei R¹ genannt, welche ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend genannt, insbesondere Fluor und Chlor und/oder einen der folgenden Reste tragen können:
- 30 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;
- 35 ein 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl wie Furyl, Thienyl, Pyrrol, Pyrazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Triazinyl, beispielsweise 2-Furanyl, 3-Furanyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 3-Isoxazolyl, 4-Isoxazolyl, 5-Isoxazolyl, 3-Isotiazolyl, 4-Isotiazolyl, 5-Isotiazolyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 5-Oxazolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, 5-Imidazolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 3-Pyrazolyl, 4-Pyrazolyl, 5-Pyrazolyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl,
- 40 Oxa-2,4-diazolyl, Oxa-3,4-diazolyl, Thia-2,4-diazolyl, Thia-3,4-diazolyl und Triazolyl, wobei die Heteroaromaten ein bis fünf Halogenatome wie vorstehend genannt, insbesondere
- 45

16

Fluor und Chlor und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können:

- 5 C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, Nitro, C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Phenylcarbonyl wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;
- 10 R⁴ ferner Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere, z.B. einen bis drei der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Mercapto, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, insbesondere wie
- 15 bei R⁷ und R⁸ genannt, sowie beispielsweise 3-Hydroxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Mercaptophenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 4-Acetylphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 3-Brom-2-naphthyl, 4-Methyl-1-naphthyl, 5-Methoxy-1-naphthyl, 6-Trifluormethyl-1-naphthyl, 7-Chlor-1-naphthyl,
- 20 8-Hydroxy-1-naphthyl;
- oder R⁴ bildet mit R⁵ zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 3- bis 6-gliedrigen Ring, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und unsubstituiert ist oder
- 25 je nach Ringgröße einen bis drei der folgenden Reste trägt: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio wie im allgemeinen und besonderen oben genannt;
- 30 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxyalkyl, C₁-C₄-Alkylthioalkyl oder Phenyl wie insbesondere vorstehend bei R⁴ genannt;
- 35 R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkinyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl wie insbesondere oben genannt, wobei diese Reste jeweils ein-oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkinyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl,
- 40 C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Phenoxy, wie insbesondere vorstehend genannt;
- 45 Phenyl oder Naphthyl, das durch einen oder mehreren der folgenden Reste substituiert sein kann: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino

17

oder C₁-C₄-Dialkylamino, wie insbesondere bei R⁷ und R⁴ genannt;

- 5 ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei
10 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio, wie insbesondere bei R⁴ genannt;

15 Y Schwefel, Sauerstoff oder eine Einfachbindung

Z Schwefel oder Sauerstoff.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der R²
20 und R³ Methoxy und X CH bedeuten. Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der R² und R³ Methoxy, X CH, Y und Z Sauerstoff und R⁵ C₁-C₄-Alkyl bedeuten. Bevorzugter Rest im Fall von R¹ ist die Gruppe OR¹⁰, wobei R¹⁰ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet.

25 R⁴ steht besonders bevorzugt für C₁-C₄-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder einen aromatischen heterocyclischen Rest enthaltend ein Heteroatom wie Furyl oder Thienyl.

30 R₆ steht besonders bevorzugt für Phenyl, ggf. 1 - 3fach substituiert durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio.

Beispiele für bevorzugte Verbindungen sind in der nachfolgenden
35 Tabelle aufgeführt.

Besonders bevorzugt werden die Verbindungen 4.42 und 4.58 (Beispiel 10, Tab. 4) für die erfindungsgemäße Verwendung eingesetzt.

40

45

Tabelle

R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z
OH	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S
OH	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	S
OCH ₃	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S
OH	Phenyl	i-Propyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
OCH ₃	2-Fluorphenyl	Ethyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
OC ₂ H ₅	3-Chlorphenyl	Propyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O
ON(CH ₃) ₂	4-Bromphenyl	i-Propyl	Methyl	CF ₃	CF ₃	CH	S	O
ON=C(CH ₃) ₂	2-Thienyl	Methyl	Methyl	OCF ₃	OCF ₃	CH	O	S
HNSO ₂ C ₆ H ₅	3-Thienyl	Methyl	Methyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O
NHPhenyl	2-Furyl	Methyl	Methyl	Cl	Cl	CH	O	O
ONa	3-Furyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	-OCH ₂ -CH ₂ -		S	O
O-CH ₂ -C=CH	Phenyl	Ethyl	Ethyl	OCH ₃	CF ₃	CH	O	O
OH	Phenyl	Propyl	Propyl	OCH ₃	OCF ₃	CH	O	S
OCH ₃	Phenyl	i-Propyl	i-Propyl	OCH ₃	CH ₃	CH	O	O
OC ₂ H ₅	Phenyl	Methyl	s-Butyl	OCH ₃	Cl	CH	S	O
ON(CH ₃) ₂	2-Methylphenyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
ON(CH ₃) ₂	3-Methoxyphenyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
ON=C(CH ₃) ₂	4-Nitrophenyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
NHPhenyl	2-Oxazolyl	Methyl	Methyl	CF ₃	CF ₃	N	S	O

R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z
ONa	4-Oxazoly1	Methyl	Propen-3-yl	OCF ₃	OCF ₃	N	O	S
O-CH ₂ -C≡CH	5-Oxazoly1	Methyl	Propin-3-yl	CH ₃	CH ₃	N	O	O
OH	3-Isoxazoly1	Methyl	Cyclopenty1	Cl	Cl	N	O	O
OCH ₃	4-Isoxazoly1	Methyl	Cyclohexy1	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -		O	O
OC ₂ H ₅	5-Isoxazoly1	Methyl	Cyclopropylmethyl	OCH ₃	CF ₃	N	S	O
ON(CH ₃) ₂	Phenyl	Methyl	1-Phenylpropin-3-yl	OCH ₃	OCF ₃	N	O	S
ON=C(CH ₃) ₂	2-Hydroxyphenyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	CH ₃	N	O	O
ONSO ₂ C ₆ H ₅	3-Trifluormethylphenyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	Cl	N	O	O
NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O
ONa	2-Imidazoly1	Ethyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S
O-CH ₂ -C≡CH	4-Imidazoly1	Propyl	Methyl	OCH ₃	OCH ₃	N	S	S
OH	3-Pyrazoly1	i-Propyl	Methyl	CF ₃	CF ₃	CH	O	S
OCH ₃	4-Pyrazoly1	Methyl	Methyl	OCF ₃	OCF ₃	CH	O	O
OC ₂ H ₅	Phenyl	Methyl	Trifluorethyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O
ON(CH ₃) ₂	Phenyl	Methyl	Benzyl	Cl	Cl	CH	O	O
ON(CH ₃) ₂	Phenyl	Methyl	2-Methoxyethyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -		S	O
ON=C(CH ₃) ₂	Phenylpropyl	Methyl	3-Methoxycarbonyl-	OCH ₃	CF ₃	N	S	S
NH-Phenyl	2-Pyridyl	Methyl	2-Chlorethyl	OCH ₃	OCF ₃	N	S	S
ONa	3-Pyridyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	CH ₃	N	O	O
O-CH ₂ -C≡CH	4-Pyridyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	Cl	N	O	O
OCH ₃	Phenyl	CH ₃	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O

R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z
OH	Phenyl	CH ₃	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
OH	Phenyl	CH ₃	Phenyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -		O	O
OH	Phenyl	CH ₃	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O
OH	Phenyl	CH ₃	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O
OH	Phenyl	CH ₃	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S
OH	Phenyl	CH ₃	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	S
OH	Phenyl	H	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
OH	Phenyl	i-Propyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
OH	CH ₃	CH ₃	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
OH	-(CH ₂) ₅ -		Phenyl	Phenyl	OCH ₃	CH	O	O
OH	Phenyl	CH ₃	2-Thiazolyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
OH	2-Thienyl	CH ₃	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
OCH ₃	2-Fluorophenyl	Ethyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
OC ₂ H ₅	3-Chlorophenyl	Propyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	O	O
ON(CH ₃) ₂	4-Bromophenyl	i-Propyl	Phenyl	CF ₃	CF ₃	CH	S	O
ON=C(CH ₃) ₂	2-Thienyl	Methyl	Phenyl	OCF ₃	OCF ₃	CH	O	S
NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	3-Thienyl	Methyl	Phenyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O
NHPhenyl	2-Furyl	Methyl	Phenyl	Cl	Cl	CH	O	O
ONa	3-Furyl	Methyl	Phenyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -		S	O
O-CH ₂ ≡CH	Phenyl	Ethyl	2-Fluorophenyl	OCH ₃	CF ₃	CH	O	O
OH	Phenyl	Propyl	3-Chlorophenyl	OCH ₃	OCF ₃	CH	O	S

R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z
OCH ₃	Phenyl	i-Propyl	4-Bromophenyl	OCH ₃	CH ₃	CH	O	O
OC ₂ H ₅	Phenyl	Methyl	4-Thiazolyl	OCH ₃	Cl	CH	S	O
ON(CH ₃) ₂	2-Methylphenyl	Methyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
ON=C(CH ₃) ₂	3-Methoxyphenyl	Methyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
NH-SO-C ₆ H ₅	4-Nitrophenyl	Methyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	O	O
NHPhenyl	Methyl	Methyl	Phenyl	CF ₃	CF ₃	N	S	O
ONa	Methyl	Methyl	2-Methylphenyl	OCF ₃	OCF ₃	N	O	S
O-CH ₂ -C≡CH	Methyl	Methyl	3-Methoxyphenyl	CH ₃	CH ₃	N	O	O
OH	Methyl	Methyl	4-Nitrophenyl	Cl	Cl	N	O	O
OCH ₃	Phenyl	Methyl	3-Imidazolyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -		O	O
OC ₂ H ₅	Phenyl	Methyl	4-Imidazolyl	OCH ₃	CF ₃	N	S	O
ON(CH ₃) ₂	Phenyl	Methyl	2-Pyrazolyl	OCH ₃	OCF ₃	N	O	S
ON=C(CH ₃) ₂	2-Hydroxyphenyl	Methyl	Phenyl	OCH ₃	CH ₃	N	O	O
NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	3-Trifluormethylphenyl	Methyl	Phenyl	OCH ₃	Cl	N	O	O
NHPhenyl	4-Dimethylaminophenyl	Methyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	O
ONa	3-Imidazolyl	Ethyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	CH	S	S
O-CH ₂ -C≡CH	4-Imidazolyl	Propyl	Phenyl	OCH ₃	OCH ₃	N	S	S
OH	3-Pyrazolyl	i-Propyl	Phenyl	CF ₃	CF ₃	CH	O	S
OCH ₃	4-Pyrazolyl	Methyl	Phenyl	OCF ₃	OCF ₃	CH	O	O
OC ₂ H ₅	Phenyl	Methyl	2-Dimethylaminophenyl	CH ₃	CH ₃	CH	O	O
ON(CH ₃) ₂	Phenyl	Methyl	3-Hydroxyphenyl	Cl	Cl	CH	O	O

R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ²	R ³	X	Y	Z
ON=C(CH ₃) ₂	Phenyl	Methyl	4-Trifluormethylphenyl	OCH ₃	-O-CH ₂ -CH ₂ -		S	O
NH-SO ₂ -C ₆ H ₅	Phenyl	Methyl	2-Oxazolyl	OCH ₃	CF ₃	N	S	S
NH-Phenyl	2-Pyridyl	Methyl	4-Isoxazolyl	OCH ₃	OCF ₃	N	S	S
ONa	3-Pyridyl	Methyl	Phenyl	OCH ₃	CH ₃	N	O	O
O-CH ₂ -C≡CH	4-Pyridyl	Methyl	Phenyl	OCH ₃	Cl	N	O	O

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem
5 Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und Cyclosporin-induziertem Nierenversagen, bzw.
10 Hypertonie.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

15 Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A -Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit $> 60 \%$ ET_B - im Vergleich zu ET_A -Rezeptoren eingesetzt.

20

Membranpräparation

Die ET_A -Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F_{12} -Medium mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Glutamin, 100 E/ml Penicillin
25 und $0,2 \%$ Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit $0,05 \%$ trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F_{12} -Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei $300 \times g$ gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit
30 Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, $\text{pH } 7,4$ mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10^7 -Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei $20.000 \times g$ 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

35

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei $1.000 \times g$ und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei $20.000 \times g$ gewonnen.

40

Bindungstests

Für den ET_A - und ET_B -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, $\text{pH } 7,4$ mit 5 mM MnCl_2 , $40 \mu\text{g/ml}$
45 Bacitracin und $0,2 \%$ BSA) in einer Konzentration von $50 \mu\text{g}$ Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM $[125\text{J}]-ET_1$ (ET_A -Rezeptortest) oder 25 pM $[125\text{J}]-RZ_3$ (ET_B -Rezeptortest) in

24

Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-7} M ET_1 bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-
5 Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

- 10 Die Bestimmung der K_i -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

In Tabelle A ist die in der Versuchsanordnung ermittelte Wirkung von Verbindungen der Formel I als K_i -Wert [mol/l] angegeben.

15

Tabelle A

Verbindung	K_i [mol/l]	
	ET-A	ET-B
4.42	$2,5 \cdot 10^{-7}$	$3,0 \cdot 10^{-6}$
4.58	$1,6 \cdot 10^{-7}$	$4,7 \cdot 10^{-6}$

20

- 25 Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelin-rezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET_1) stimuliert werden, einen Anstieg der
30 intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden, gemessen werden.

- 35 Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-am wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM $MgCl_2$, 1 mM $CaCl_2$, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2×10^6 /ml resuspendiert und in
40 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am ($2 \mu M$), Pluronic F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2×10^6 /ml resuspendiert.

- 45 Das Fluoreszenzsignal von 2×10^5 Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET_1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort

25

der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

In Tabelle B ist die in der Versuchsanordnung ermittelte Wirkung von Verbindungen der Formel I als IC₅₀-Wert [mol/l] angegeben.

Tabelle B

	Verbindung	IC ₅₀ [mol/l]
10	4.42	7,4 · 10 ⁻⁷
	4.58	1,0 · 10 ⁻⁶

Testung der ET-Antagonisten in vivo

15 Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

20 In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

25 Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

30 Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser
35 Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

40 Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

26

Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

5 Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine
10 K⁺-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosis-
15 wirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K⁺-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intra-peritoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

25 Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

30

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden

35 in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien
40 und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

27

Synthesebeispiele

Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel VI

5 Beispiel 1

3-Methoxy-3-(3-methoxyphenyl)-2-hydroxybuttersäuremethylester

- 19,5 g (88 mmol) 3-(3-Methoxyphenyl)-2,3-epoxybuttersäuremethylester werden in 200 ml absolutem Methanol gelöst und mit 0,1 ml
10 Bortrifluorid-Etherat versetzt. Man rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 21,1 g eines schwach
15 gelben Öls.

Ausbeute: 94 % (Diastereomerengemisch 1:1)

Beispiel 2

20 3-Benzoyloxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester

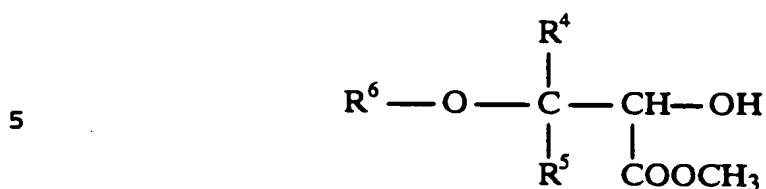
- 9,6 g (50 mmol) 3-Phenyl-2,3-epoxybuttersäuremethylester werden in 150 ml Benzylalkohol gelöst und mit 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Man rührt 6 Stunden bei 50°C und läßt
25 auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Neutralisation mit Natriumbicarbonat-Lösung destilliert man den überschüssigen Benzylalkohol am Hochvakuum ab und reinigt den Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester 9:1. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 6,5 g eines farb-
30 losen Öls.

Ausbeute: 43 % (Diastereomerengemisch 3:2)

- Analog wurden alle in Tabelle 1 genannten Verbindungen her-
35 gestellt.

40

45

Tabelle 1: Zwischenprodukte der Formel VI mit $R^1 = CH_3$ 

Nr.	R ⁶	R ⁴	R ⁵	DV*	Fp. [°C]
1.1	Methyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	1:1	Öl
10 1.2	Benzyl	Phenyl	Methyl	3:2	Öl
1.3	Methyl	2-Fluorphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.4	Methyl	4-i-Propylphenyl	Methyl		
1.5	Methyl	2-Methylphenyl	Methyl	2:1	Öl
15 1.6	Methyl	3-Methylphenyl	Methyl		
1.7	Methyl	4-Methylphenyl	Methyl	3:2	Öl
1.8	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl		
1.9	Methyl	4-Bromphenyl	Methyl	3:1	Öl
20 1.10	Methyl	2-Furyl	Methyl		
1.11	Methyl	3-Furyl	Methyl		
1.12	Methyl	2-Thienyl	Methyl		
1.13	Methyl	3-Thienyl	Methyl		
1.14	Methyl	2-Pyridyl	Methyl		
25 1.15	Methyl	3-Pyridyl	Methyl		
1.16	Methyl	4-Pyridyl	Methyl		
1.17	Methyl	2-Thiazolyl	Methyl		
1.18	Methyl	3-Isoxazolyl	Methyl		
30 1.19	Methyl	4-Imidazolyl	Methyl		
1.20	Methyl	2-Pyrazolyl	Methyl		
1.21	Methyl	4-Chlorphenyl	Methyl	2:1	Öl
1.22	Benzyl	3-Methylphenyl	Methyl	1:1	Öl
35 1.23	Methyl	4-Fluorphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.24	Benzyl	4-Bromphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.25	Benzyl	4-Chlorphenyl	Methyl	3:2	Öl
1.26	Benzyl	4-Fluorphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.27	Methyl	Phenyl	Ethyl	1:1	Öl
40 1.28	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl	2:1	Öl
1.29	Ethyl	4-Methylphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.30	Benzyl	4-Methylphenyl	Methyl	1:1	Öl
1.31	Benzyl	Phenyl	Ethyl	1:0	Öl
45 1.32	4-Fluor-benzyl	Phenyl	Methyl	1:1	Öl

* Diastereomerenverhältnis

29

Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I:

Beispiel 3:

3-Benzyloxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure-methylester

3 g (10 mmol) 3-Benzyloxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester (Verb. 1.1) werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3g (12mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührt 1 Stunde und gibt dann 2,2 g (10 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird vorsichtig mit 10 ml Wasser hydrolysiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und das Lösungsmittel am Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 10 ml Methyl-t-butylether versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verbleiben 2,4g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 55 % (Diastereomerengemisch 1:1)
Fp.: 115 - 117°C

Beispiel 4

3-Benzyloxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure

1,4 g (3 mmol) 3-Benzyloxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-oxybuttersäuremethylester (Bsp. 3) werden in 20 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 3,7 g 10 % NaOH-Lösung versetzt. Man rührt 6 Stunden bei 60°C und 12 Stunden bei Raumtemperatur, destilliert die Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 100 ml Wasser auf. Nun wird mit Essigester zur Entfernung von nicht umgesetztem Ester extrahiert. Anschließend stellt man die Wasserphase mit verdünnter Salzsäure auf pH 1-2 und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit wenig Aceton versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verbleiben 1,2 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 88 %
Fp.: 165°C (Zersetzung, Diastereomerengemisch 3:2)

30

Beispiel 5

3-Benzoyloxy-3-phenyl-2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)thio]-
buttersäuremethylester

5 11 g (25 mmol) 3-Benzoyloxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester (Verb. 1.1) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 3 g (30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Rühren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat
10 und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird in DMF aufgenommen und bei 0°C zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxypyrimidin-2-thiol und 8,4 g (100mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml DMF getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur und weiteren 2 Stunden bei 60°C gießt man auf 1 l Eiswasser und saugt
15 den entstandenen Niederschlag ab. Nach Trocknen verbleiben 3,2 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 29 % (Diastereomerengemisch 1:1)

20 Analog den obigen Beispielen wurden die in Tabelle 2 genannten Verbindungen hergestellt.

25

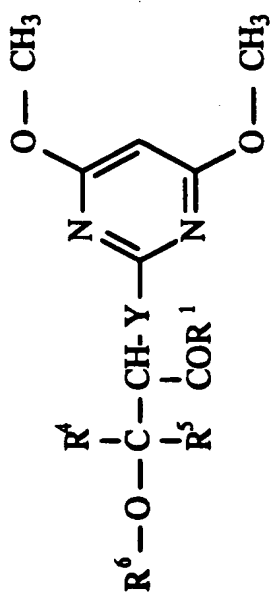
30

35

40

45

Tabelle 2



Nr.	R ⁶	R ⁴	R ⁵	Y	R ¹	Diastereomere	Fp. (°C)
2.1	Benzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	115-117
2.2	Benzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	3:2	165 (Zers.)
2.3	Benzyl	Phenyl	Methyl	S	OCH ₃	1:1	
2.4	Benzyl	Phenyl	Methyl	S	OH		
2.5	Methyl	2-Fluorphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	126-128
2.6	Methyl	2-Fluorphenyl	Methyl	O	OH	2:1	185-186
2.7	Methyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:0 (5:1)	131-132 (93-95)
2.8	Methyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OH	1:0	187-189
2.9	Methyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	O	OCH ₃		
2.10	Methyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	O	OH		
2.11	Methyl	2-Methylphenyl	Methyl	O	OCH ₃	3:1	122-124
2.12	Methyl	2-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	135-137

Nr.	R ⁶	R ⁴	R ⁵	Y	R ¹	Diastereomere	Fp. (°C)
2.13	Methyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	105-110
2.14	Methyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	130-132
2.15	Methyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	99-102
2.16	Methyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	145-147
2.17	Methyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:0	148-150
2.18	Methyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OH	1:0	189-190
2.19	Methyl	2-Furyl	Methyl	O	OCH ₃		
2.20	Methyl	2-Furyl	Methyl	O	OH		
2.21	Methyl	3-Furyl	Methyl	O	OCH ₃		
2.22	Methyl	3-Furyl	Methyl	O	OH		
2.23	Methyl	2-Thienyl	Methyl	O	OCH ₃		
2.24	Methyl	2-Thienyl	Methyl	O	OH		
2.25	Methyl	2-Pyridyl	Methyl	O	OCH ₃	2:1	Öl
2.26	Methyl	2-Pyridyl	Methyl	O	ONa		175-176
2.27	Methyl	3-Pyridyl	Methyl	O	OCH ₃		
2.28	Methyl	3-Pyridyl	Methyl	O	OH		
2.29	Methyl	4-Pyridyl	Methyl	O	OCH ₃		
2.30	Methyl	4-Pyridyl	Methyl	O	OH		
2.31	Methyl	3-Chlorphenyl	Methyl	O	OCH ₃		
2.32	Methyl	3-Chlorphenyl	Methyl	O	OH		
2.33	Methyl	2-Thiazolyl	Methyl	O	OCH ₃		

Nr.	R ⁶	R ⁴	R ⁵	Y	R ¹	Diastereomere	Fp. (°C)
2.34	Methyl	2-Thiazolyl	Methyl	O	OH		
2.35	Methyl	3-Isoxazolyl	Methyl	O	OCH ₃		
2.36	Methyl	3-Isoxazolyl	Methyl	O	OH		
2.37	Methyl	4-Imidazolyl	Methyl	O	OCH ₃		
2.38	Methyl	4-Imidazolyl	Methyl	O	OH		
2.39	Methyl	2-Pyrazolyl	Methyl	O	OCH ₃		
2.40	Methyl	2-Pyrazolyl	Methyl	O	OH		
2.41	Benzyl	4-Chlorphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	112-114
2.42	Benzyl	4-Chlorphenyl	Methyl	O	OH		
2.43	i-Propyl	2-Fluorphenyl	Methyl	O	OCH ₃	4:1	115-120
2.44	i-Propyl	2-Fluorphenyl	Methyl	O	OH	2:1	143-145
2.45	Methyl	4-Fluorphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	122-125
2.46	Methyl	4-Fluorphenyl	Methyl	O	OH	3:1	170-172
2.47	Benzyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	94-95
2.48	Benzyl	3-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	154-156
2.49	Methyl	4-Chlorphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	125-127
2.50	Methyl	4-Chlorphenyl	Methyl	O	OH	5:1	206-207
2.51	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OCH ₃	1:0	95-100
2.52	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OH	1:0	140-142
2.53	Benzyl	4-Fluorphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	95-98
2.54	Benzyl	4-Fluorphenyl	Methyl	O	OH	4:1	153-154

Nr.	R ⁶	R ⁴	R ⁵	Y	R ¹	Diastereomere	Fp. (°C)
2.55	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:0	152-153
2.56	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	7:3	160-162
2.57	4-Brombenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH ₃	9:1	158-160
2.58	4-Brombenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	203-204
2.59	Benzyl	2-Fluorphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:0	129-130
2.60	Benzyl	2-Fluorphenyl	Methyl	O	OH	1:0	200-201
2.61	Benzyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	78- 79
2.62	Benzyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OH	1:1	156-158
2.63	Benzyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	Öl
2.64	Benzyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OH	4:1	158-159
2.65	Benzyl	Phenyl	Ethyl	O	OCH ₃	1:0	110-112
2.66	Benzyl	Phenyl	Ethyl	O	OH	1:0	92- 93
2.67	Ethyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:0	117-119
2.68	Ethyl	4-Methylphenyl	Methyl	O	OH	1:1	Öl
2.69	Methyl	2-Furyl	H	O	OCH ₃	1:1	Öl
2.70	Methyl	2-Furyl	H	O	OH	1:1	Öl
2.71	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:0	172-174
2.72	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	60- 61
2.73	2-Butyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OCH ₃	-	104-106
2.74	2-Butyl	4-Bromphenyl	Methyl	O	OH	1:0	153-154
2.75	n-Propyl	4-Fluorphenyl	Methyl	O	OCH ₃	9:1	119-120

Nr.	R ⁶	R ⁴	R ⁵	Y	R ¹	Diastereomere	Fp. (°C)
2.76	n-Propyl	4-Fluorphenyl	Methyl	O	OH	9:1	104-105
2.77	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	101-102
2.78	Methyl	3-Nitrophenyl	Methyl	O	OH	1:1	165-172
2.79	Methyl	4-Trifluorphenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:0	112-113
2.80	Methyl	4-Trifluorphenyl	Methyl	O	OH	4:1	68-70
2.81	Methyl	3-Thienyl	H	O	OCH ₃	1:1	80-82
2.82	Methyl	3-Thienyl	H	O	OH	1:1	Öl
2.83	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH ₃	0:1	112-113
2.84	4-Chlorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH ₃	0:1	60-61
2.85	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OCH ₃	1:3	125-130
2.86	Methyl	Phenyl	Ethyl	O	OH	0:1	133-135
2.87	Benzyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OCH ₃	3:1	86-87
2.88	Benzyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OH	1:0	155
2.89	Benzyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	O	OH	0:1	138-140
2.90	2-Phenylethyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	147-149
2.91	Methyl	3-Furyl	H	O	OCH ₃	1:1	Oel
2.92	Methyl	3-Furyl	H	O	OH	1:1	131-135
2.93	3-CF ₃ -benzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH ₃	2:1	151-152
2.94	3-CF ₃ -benzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	1:1	Oel
2.95	2-Fluorbenzol	Phenyl	Methyl	O	OCH ₃	2:1	170-173
2.96	2-Fluorbenzol	Phenyl	Methyl	O	OH	1:0	160-162

Nr.	R ⁶	R ⁴	R ⁵	Y	R ¹	Diastereomere	Fp. (°C)
2.97	2-Fluorbenzol	Phenyl	Methyl	O	OH	1:3	138-141
2.98	3-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	81- 86
2.99	3-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH	4:1	195-197
2.100	3-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	ONa	3:1	250-260
2.101	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OCH ₃	1:1	112-115
2.102	4-Fluorbenzyl	Phenyl	Methyl	O	OH		

Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel VI

Beispiel 6

5

3-Phenoxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester

28,2 g (0,3 mol) Phenol und 19,2 g (0,1 mol) 3-Phenyl-2,3-epoxy-
buttersäuremethylester werden zusammen 6 Stunden auf 100°C
10 erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Phenols am
Hochvakuum und chromatographischer Reinigung des Rückstands an
Kieselgel mit Hexan/Essigester gemischen erhält man 17,9 g eines
schwach gelben Öls.

15 Ausbeute: 62,5 %

Beispiel 7

3-(4-Bromphenyl)oxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester

20

51,9 g (0,3 mol) 4-Bromphenol und 19,2 g (0,1 mol)
3-Phenyl-2,3-epoxybuttersäuremethylester werden 8 h bei 100°C und
12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des über-
schüssigen Phenols wird der Rückstand mittels Flash-Chromato-
25 graphie (Kieselgel, n-Hexan-Essigester 9:1) gereinigt. Man erhält
7,2 g eines weißen Feststoffes.

Ausbeute: 20 %

Fp.: 133 - 135°C

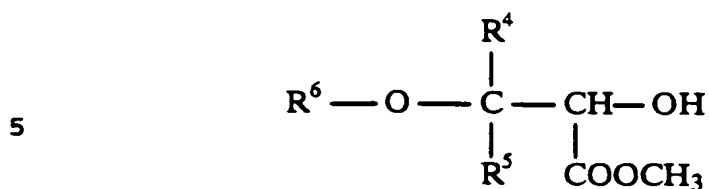
30 Analog wurden die in Tabelle 3 genannten Verbindungen herge-
stellt:

35

40

45

38

Tabelle 3: Zwischenprodukte der Formel VI mit $R^1 = CH_3$ 

		R ⁶	R ⁴	R ⁵	Fp. [°C]
10	3.1	Phenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.2	4-Bromphenyl	Phenyl	Methyl	130-133
	3.3	Phenyl	Methyl	Methyl	
	3.4	Phenyl	Phenyl	i-Propyl	
15	3.5	2-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	
	3.6	3-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.7	4-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.8	4-Chlorphenyl	Phenyl	Methyl	
20	3.9	4-Nitrophenyl	Phenyl	Methyl	
	3.10	4-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.11	Phenyl	2-Fluorphenyl	Methyl	
	3.12	Phenyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	
25	3.13	Phenyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	
	3.14	Phenyl	2-Methylphenyl	Methyl	
	3.15	Phenyl	3-Nitrophenyl	Methyl	
	3.16	Phenyl	4-Bromphenyl	Methyl	
30	3.17	Phenyl	2-Furyl	Methyl	
	3.18	Phenyl	2-Thienyl	Methyl	Öl
	3.19	Phenyl	3-Furyl	Methyl	
	3.20	Phenyl	3-Thienyl	Methyl	
35	3.21	3-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.22	2-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.23	4-i-Propylphenyl	Phenyl	Methyl	Öl
	3.24	Phenyl	4-Chlorphenyl	Methyl	Öl

40

45

39

Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I:

Beispiel 8

5 3-Phenoxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure methylester

4,4 g (15,4 mmol) 3-Phenoxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester (Verb. 1.1) werden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und mit
10 0,46 g (18,4 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man rührt 1 Stunde und gibt dann 3,4 g (15,4 mmol) 4,6-Dimethoxy-2-methylsulfonylpyrimidin zu. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird vorsichtig mit 10 ml Wasser hydrolysiert, mit Essigsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt und das Lösungsmittel am Hochvakuum ab-
15 destilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 10 ml Methylt-butylether versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen verbleiben 1,6 g eines weißen Pulvers.

20

Ausbeute: 24,5 %

Fp.: 143 - 145°C

Beispiel 9

25

3-Phenoxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäure

1,3 g 3-Phenoxy-3-phenyl-2-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)oxybuttersäuremethylester (Bsp. 3) werden in 20 ml MeOH und 40 ml
30 Tetrahydrofuran gelöst und mit 3,7 g 10 % NaOH-Lösung versetzt. Man rührt 6 Stunden bei 60°C und 12 Stunden bei Raumtempertur, destilliert die Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 100 ml Wasser auf. Nicht umgesetzter Ester wird mit Essigester extrahiert. Anschließend stellt man die Wasserphase
35 mit verdünnter Salzsäure auf pH 1 - 2 und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 1,0 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 79,7 %

40 Fp.: 50 - 55°C

45

Beispiel 10

3-Phenoxy-3-phenyl-2-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)thio]butter-säuremethylester

5

7,2 g (25 mmol) 3-Phenoxy-3-phenyl-2-hydroxybuttersäuremethylester (Verb. 1.1) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, 3 g (30 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Rühren 3,2 g (28 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Man rührt 2 Stunden bei
 10 Raumtemperatur, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt im Vakuum ein. Der Rückstand wird in 100 ml DMF aufgenommen und bei 0°C zu einer Suspension von 12,9 g (75 mmol) 4,6-Dimethoxypyrimidin-2-thiol und 8,4 g (100 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml DMF getropft. Nach 2 Stunden Rühren
 15 bei Raumtemperatur und weiteren 2 Stunden bei 60°C gießt man auf 1 Liter Eiswasser und saugt den entstandenen Niederschlag ab. Nach Trocknen verbleiben 4,2 g eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 38 %

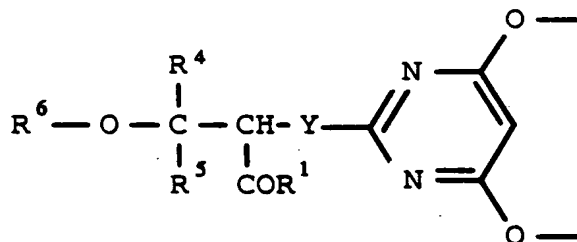
20

Analog den obigen Beispielen wurden die in Tabelle 4 genannten Verbindungen hergestellt.

Tabelle 4

25

30



	Bsp. Nr.	R ⁶	R ⁴	R ⁵	R ¹	Y	Fp. [°C]
35	4.1	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	100-103
	4.2	Phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	50-55
	4.3	Phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	S	
	4.4	Phenyl	Phenyl	Methyl	OH	S	
40	4.5	Phenyl	Phenyl	i-Propyl	OCH ₃	O	
	4.6	Phenyl	Phenyl	i-Propyl	OH	O	
	4.7	Phenyl	Methyl	Methyl	OCH ₃	O	
	4.8	Phenyl	Methyl	Methyl	OH	O	
45	4.9	4-Bromphenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	130-135
	4.10	4-Bromphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	155-160
	4.11	2-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	128-134

	Bsp. Nr.	R ⁶	R ⁴	R ⁵	R ¹	Y	Fp. [°C]
5	4.12	2-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	170-171
	4.13	3-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	85- 90
	4.14	3-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	167-169
	4.15	4-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	115-116
	4.16	4-Fluorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	122-125
10	4.17	4-Chlorphenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	Öl
	4.18	4-Chlorphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	94- 98
	4.19	4-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	100-114
	4.20	4-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	Öl
15	4.21	4-Nitrophenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	
	4.22	4-Nitrophenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	
	4.23	Phenyl	2-Fluorphenyl	Methyl	OCH ₃	O	130-132
	4.24	Phenyl	2-Fluorphenyl	Methyl	OH	O	194-195
20	4.25	Phenyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	OCH ₃	O	Öl
	4.26	Phenyl	3-Methoxyphenyl	Methyl	OH	O	Öl
	4.27	Phenyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	OCH ₃	O	
	4.28	Phenyl	4-i-Propylphenyl	Methyl	OH	O	
	4.29	Phenyl	4-Bromphenyl	Methyl	OCH ₃	O	129-131
25	4.30	Phenyl	4-Bromphenyl	Methyl	OH	O	Öl
	4.31	Phenyl	2-Furyl	Methyl	OCH ₃	O	
	4.32	Phenyl	2-Furyl	Methyl	OH	O	
	4.33	Phenyl	3-Furyl	Methyl	OCH ₃	O	
30	4.34	Phenyl	3-Furyl	Methyl	OH	O	
	4.35	Phenyl	2-Thienyl	Methyl	OCH ₃	O	
	4.36	Phenyl	2-Thienyl	Methyl	OH	O	
	4.37	Phenyl	3-Thienyl	Methyl	OCH ₃	O	
	4.38	Phenyl	3-Thienyl	Methyl	OH	O	
35	4.39	3-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	155
	4.40	3-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	100-101
	4.41	4-i-Propyl- phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	130-131
40	4.42	4-i-Propyl- phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	230
	4.43	Phenyl	4-Chlorphenyl	Methyl	OCH ₃	O	143-144
	4.44	Phenyl	4-Chlorphenyl	Methyl	OH	O	90- 92
	4.45	Phenyl	2-Methylphenyl	Methyl	OCH ₃	O	179-180
45	4.46	Phenyl	2-Methylphenyl	Methyl	OH	O	
	4.47	2-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	95-114
	4.48	2-Methylphenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	80- 85

42

Bsp. Nr.	R ⁶	R ⁴	R ⁵	R ¹	Y	Fp. [°C]
4.49	Phenyl	4-Methylphenyl	Methyl	OCH ₃	O	110-112
4.50	Phenyl	4-Methylphenyl	Methyl	OH	O	156-157
4.51	Phenyl	3-Methylphenyl	Methyl	OCH ₃	O	Öl
4.52	Phenyl	3-Methylphenyl	Methyl	OH	O	158-160
4.53	4-Methoxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	157-158
4.54	4-Methoxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	106-107
4.55	Phenyl	4-Fluorphenyl	Methyl	OCH ₃	O	160-165
4.56	Phenyl	4-Fluorphenyl	Methyl	OH	O	99-100
4.57	4-Methylthio-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	160-163
4.58	4-Methylthio-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	248-250
4.59	4-t-Butyl-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	106-110
4.60	4-t-Butyl-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	250
4.61	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OCH ₃	O	115-117
4.62	Phenyl	Phenyl	Ethyl	OH	O	84- 85
4.63	4-Acetoxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OCH ₃	O	157-159
4.64	4-Hydroxy-phenyl	Phenyl	Methyl	OH	O	80- 90

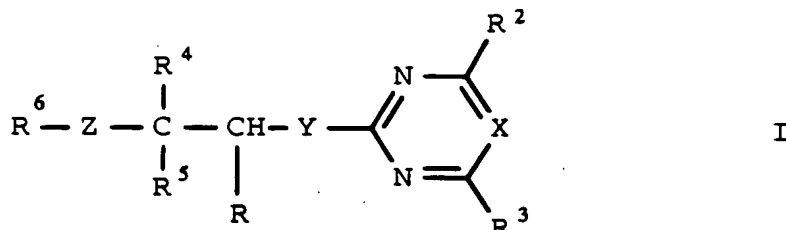
Verwendung von Carbonsäurederivaten als Arzneimittel

Zusammenfassung

5

Verwendung von Carbonsäurederivaten der Formel I

10



15

in der R eine Formylgruppe, eine Gruppe CO_2H oder einen zu COOH hydrolysierbaren Rest bedeutet und die übrigen Substituenten folgende Bedeutung haben:

20 R^2 Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy oder C_1 - C_4 -Alkylthio;

X Stickstoff oder CR^{14} , wobei R^{14} Wasserstoff bedeutet oder zusammen mit R^3 eine 3- bis 4-gliedrige Alkylen- oder
25 Alkenylenkette bildet, in der jeweils eine Methylengruppe durch Sauerstoff ersetzt ist;

R^3 Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio oder R^3 ist mit R^{14} wie
30 oben angegeben zu einem 5- oder 6-gliedrigen Ring verknüpft;

R^4 eine C_1 - C_{10} -Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkylthio, Cyano, C_1 - C_8 -Alkylcarbonyl, C_1 - C_8 -Alkoxy-
35 carbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Halogenalkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Halogenalkoxy und/oder C_1 - C_4 -Alkylthio;

40

eine C_1 - C_{10} -Alkylgruppe, welche ein bis fünf Halogenatome tragen kann und einen der folgenden Reste trägt: ein fünf-
gliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoff-
atome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein
45 bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden

2

Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio und/oder Phenyl;

5 eine C₃-C₁₂-Cycloalkyl- oder C₃-C₁₂-Cycloalkenylgruppe, die ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf
10 Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

15 eine C₃-C₆-Alkenyl- oder eine C₃-C₆-Alkinylgruppe, welche jeweils ein bis fünf Halogenatome und/oder einen der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Cyano, C₁-C₈-Alkylcarbonyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgen-
20 den Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei
25 die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
30

35 Phenyl oder Naphthyl, die durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Amino, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;

40 R⁴ und R⁵ bilden zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom einen 3- bis 8-gliedrigen Ring, der ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthalten kann und einen bis drei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, Halogen, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;
45

3

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxyalkyl, C₁-C₄-Alkylthioalkyl, Phenyl oder R⁵ ist mit R⁴ wie oben angegeben zu einem 3- bis 8-gliedrigen Ring verknüpft;

5

R⁶ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Alkenyl, C₃-C₆-Alkynyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl, wobei diese Reste jeweils ein- oder mehrfach substituiert sein können durch: Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkoxy, C₃-C₆-Alkenyloxy, C₃-C₆-Alkynyloxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylcarbonyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylamino, Phenyl, ein- oder mehrfach, z.B. ein bis dreifach durch Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy oder C₁-C₄-Alkylthio substituiertes Phenyl oder Phenoxy;

10

15

Phenyl oder Naphthyl, die jeweils durch einen oder mehrere der folgenden Reste substituiert sein können: Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, Phenoxy, C₁-C₄-Alkylthio, C₁-C₄-Alkylamino oder C₁-C₄-Dialkylamino;

20

ein fünf- oder sechsgliedriger Heteroaromat, enthaltend ein bis drei Stickstoffatome und/oder ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, welcher ein bis vier Halogenatome und/oder einen bis zwei der folgenden Reste tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy, C₁-C₄-Alkylthio, Phenyl, Phenoxy oder Phenylcarbonyl, wobei die Phenylreste ihrerseits ein bis fünf Halogenatome und/oder einen bis drei der folgenden Reste tragen können: C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Halogenalkyl, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Halogenalkoxy und/oder C₁-C₄-Alkylthio;

25

30

Y Schwefel oder Sauerstoff oder eine Einfachbindung;

35

Z Schwefel oder Sauerstoff;

zur Herstellung von Arzneimitteln.

40

45